

THERAPIE DES HERZINFARKTES IM WANDEL —
HERZGLYKOSIDE — β -REZEPTORENBLOCKER —
NITRATE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität
zu München

Ute Richter

1980

1981

Aus dem Kreiskrankenhaus Starnberg
Chefarzt Prof. Dr. med H. Lydtin

Therapie des Herzinfarktes im Wandel -
Herzglykoside - β -Rezeptorenblocker -
Nitrate

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian Universität zu
München

vorgelegt von:

Ute Richter

aus

Dresden

Jahr

1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med H. Lydtin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1981



GLIEDERUNG

1. Allgemeine pathologische Anatomie, Pathophysiologie und Diagnostik des Herzinfarktes
 - 1.1. Definition des Infarktes
 - 1.2. Pathologische Anatomie (die ischämische Randzone)
 - 1.3. Pathophysiologie
 - 1.4. Infarktgröße als prognostischer Faktor
 - 1.5. Diagnostische Methoden beim Herzinfarkt
 - EKG (multiple präkordiale Ableitungen)
 - CPK-Serienbestimmungen
 - Isotopenmethoden
2. Therapie des Herzinfarktes - Infarktgröße bzw. Organerhaltung als zentraler Ansatzpunkt
 - 2.1. Verbesserung der Energiebilanz
 - 2.1.1. Aerob
 - 2.1.1.1. Steigerung der O_2 -Konzentration in der Inspirationsluft
 - 2.1.1.2. Steigerung der coronaren Durchflußrate mittels der Intraaortalen Gegenpulsationsmethode (IACP) und Methoxamin
 - Experimentelle und klinische Erfahrungen
 - Weitere Einsatzmöglichkeiten
 - 2.1.1.3. Verminderung des O_2 -Verbrauchs durch Senkung der Vor- und Nachbelastung bei Gabe von Nitro-

glycerin oder Calciumantagonisten

2.1.1.4. Verminderung des O_2 -Verbrauchs durch die
" antisympathikotone Wirkung " der β -Rezeptorenblocker

- Pharmakologie

- Klinische und experimentelle Ergebnisse

2.1.1.5. Bedeutung der antiarrhythmischen Therapie

2.1.1.6. Fibrinolyse

2.1.1.7. Revaskularisation

2.1.2. Anaerob: Glukose bzw. Glukose-Insulin-Kalium-Therapie (GIK)

2.2. Verminderung des sekundären hypoxischen Zellschadens

2.2.1. Maßnahmen gegen die Zellschwellung

2.2.2. Maßnahmen gegen die durch Ischämie hervorgerufene Entzündungsreaktion

2.2.3. Hyaluronidase

2.3. Herzinsuffizienz bei Herzinfarkt

2.3.1. Einsatz von Digitalis

2.3.2. Einsatz von Diuretika

3. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Patientengut und Methodik

4.2. Ergebnisse

4.3. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturangaben

7. Lebenslauf

1. Allgemeine Definition, pathologische Anatomie, Pathologie und Diagnostik des Herzinfarktes

1.1. Definition des Herzinfarktes

Unter Myokardinfarkt versteht man eine durch plötzliche Ischämie hervorgerufene Myokardnekrose, die nach Ablauf der Akutphase wie eine Insel von unbeschädigtem Gewebe umgeben ist. Falls der Infarkt überlebt wird, ist nur eine Defektheilung mit bindegewebiger Narbe möglich.

1.2. Pathologische Anatomie

Infarzierung ist aber keine unausweichliche Folge einer Ischämie, sondern ein von der Dauer und quantitativen Ausprägung der Mangel durchblutung abhängiger Prozeß. In Tierversuchen wurde durch Unterbindung von Koronararterien die Entwicklung des Ischämieschadens untersucht, wobei man den Begriff der ischämischen Randzone prägte. Wird die Blutzufuhr eines Areals unterbrochen, so ist in den ersten 6 Stunden nur ischämisch verändertes Gewebe nachweisbar. Erst nach 12 Stunden findet sich in diesem Gebiet irreversibel zugrundegegangenes Gewebe. Die volle Größe des verletzten Areals ist 18 Stunden nach Gefäßverschluß erreicht und unterliegt anschließend wieder einer Regeneration. Die Demarkierung der Nekrosen innerhalb dieses Hypoxie-geschädigten Areals kann bis zu einer Woche fortschreiten (22). Die Aus-

breitung des Infarktes ist somit ein langsamer, dynamischer Vorgang und - in Grenzen - beeinflussbar.

1.3. Pathophysiologie

Eine Myokardnekrose bedeutet durch den Verlust kontraktiler Fasern verminderte Kontraktionskraft, die durch den nicht betroffenen Anteil des Myokards kompensiert werden muß. Bereits unter ischämischen Bedingungen läßt sich eine Hypokinesie des betroffenen Wandabschnittes nachweisen, die später, im Stadium der narbigen Umwandlung, in eine Akinesie übergeht (94). Diese lokal verminderte Compliance bewirkt ihrerseits über eine stärkere Faservordehnung im unbeschädigten Herzmuskel eine Zunahme der Faserverkürzung in der Systole und damit eine Vergrößerung des Schlagvolumens aus diesem Anteil. Diese Mehrarbeit jedoch bedingt einen überproportional gesteigerten Sauerstoffbedarf im funktionsfähigen Muskel, der auf Kosten des ohnehin unterversorgten Ischämieareals geht. Zudem sind diesem Regulationsmechanismus durch die Größe des zu kompensierenden Gebietes Grenzen gesetzt, was die Gefahr der Herzinsuffizienz, eventuell sogar des kardiogenen Schocks in sich birgt. Letzterer tritt bei einem Verlust von etwa 50% des linken Ventrikels ein und stellt immer ein erhöhtes Risiko dar.

1.4. Infarktgröße als prognostischer Faktor

Somit zeichnet sich bereits pathophysiologisch ein

wesentlicher prognostischer Faktor ab, der auch durch Studien bestätigt werden konnte. Anhand von 655 Infarktpatienten konnte gezeigt werden, daß die Mortalitätsrate derjenigen Patienten mit sicherer oder wahrscheinlich weiterer Infarktausbreitung bei etwa 40 % lag, verglichen mit 8 % bei solchen ohne jegliche Ausbreitung (93). Auch langzeitprognostisch läßt sich eine deutliche Beziehung zwischen Mortalitätsrate und Infarktgröße erkennen. So lag die Mortalitätsrate in einer Studie der Einjahresüberlebensrate derjenigen Patienten mit sicherer oder möglicher Nekroseausbreitung bei 88 % im Vergleich zu 7 % bei einer Patientengruppe ohne jegliche Ausbreitung (93).

1.5. Diagnostische Methoden beim Herzinfarkt

Wesentliche Voraussetzungen derartiger Untersuchungen sind objektive Meßverfahren, mit deren Hilfe die eventuelle Ausdehnung der Nekrose verfolgt werden kann. Die im klinischen Bereich wegen der einfachen Durchführbarkeit derzeit gebräuchlichsten Methoden sind das Elektrokardiogramm und die CPK-Aktivitätsbestimmung. Bei letzterem liegt der Beginn verwertbarer Aktivitätsveränderungen bei 2-4 Stunden, mit einem Maximum nach 36 Stunden. Durch die CPK-Serienbestimmung ist es möglich, einen Eindruck vom Infarktablauf zu gewinnen, da die CPK-Aktivität bei einer weiteren Ausdehnung erneut ansteigt. Eine gewisse Fehlerquelle besteht allerdings, da CPK nicht gewebspezifisch ist und ein Konzentrati-

- 7 -

onsanstieg im Serum auch durch verschiedene herzfremde Faktoren verursacht werden kann. Größere Sicherheit bietet die Bestimmung der herzspezifischen Isoenzyme (MB-CPK), die derzeit jedoch in der Klinik noch nicht routinemäßig durchgeführt wird.

Daneben wurden Methoden entwickelt, die mit Hilfe von radioaktiven Substanzen, wie ^{99m}Tc -Tetracyclin, ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{201}Tl Thallium, oder Xenon Perfusionsänderungen nachweisen (45).

2. Therapie des Herzinfarktes - Infarktgröße bzw. Organerhaltung als zentraler Ansatzpunkt

Bestand der bisherige Therapieplan allgemein in Ruhe, Verhütung thromboembolischer Komplikationen und Behandlung hämodynamischer Störungen, so gehen heute die Bestrebungen zusätzlich dahin, über eine Einflußnahme auf die Infarktgröße die Kurz- und Langzeitprognose zu verbessern. Dabei stützt man sich auf tierexperimentelle Untersuchungen von Faktoren, deren pharmakologische oder hämodynamische Wirkung eine mögliche Ausbreitung zu verhindern bzw. zu verringern mag.

2.1. Verbesserung der Energiebilanz

2.1.1. Aerob

2.1.1.1. Steigerung der O_2 -Konzentration in der Inspirationsluft

Gewebehypoxie, unmittelbare Folge einer Ischämie

stellt ein Mißverhältnis von O_2 -Verbrauch und O_2 -Anlieferung dar. In diesem Zusammenhang sind tierexperimentelle Untersuchungen von Bedeutung, die zeigen, daß eine verminderte O_2 -Zufuhr selbst den O_2 -Verbrauch steigert. Bei diesen Studien ließ sich bis zu einem O_2 -Gehalt von etwa 7-9 ml/100 ml Blut ein Anstieg des O_2 -Verbrauchs, bei geringeren Konzentrationen jedoch ein Abfall beobachten. Dieser Abfall lag wahrscheinlich in einer nachlassenden Ausschöpfbarkeit begründet. Die O_2 -Bedarfssteigerung nach Hypoxie, deren Ursache selbst zwar ungeklärt blieb, ist ein wichtiger Aspekt in Hinblick auf mögliche therapeutische Ansatzpunkte (85). Nach diesen Ergebnissen scheint es naheliegend den O_2 -Verbrauch über eine vermehrte O_2 -Zufuhr zu senken und somit die hypoxische Situation zu bessern. Dies ist zum einen durch Oxygenierung, zum anderen durch eine Steigerung der Blutflußrate möglich. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen wiesen in der Tat einen positiven Effekt von Sauerstoff nach, wenn die O_2 -Konzentration in der Inspirationsluft erhöht wurde. Dabei scheint eine Konzentrationssteigerung von 40 % auf 100 % keine weitere Verbesserung mit sich zu bringen (63). Als Ursache für den infarktreduzierenden Effekt wurde zum Teil auch eine Steigerung des Kollateralenblutflusses diskutiert (91). Im Gegensatz hierzu ließ sich eine Ausdehnung des Infarktes nach verminderter O_2 -Spannung elektrokardiographisch sichern (87, 88).

2.1.1.2. Steigerung der koronaren Durchflußrate

Die koronare Durchflußrate stellt einen wesentlichen Parameter für die O_2 -Konzentration dar. Sie ist abhängig von Perfusionsdruck und Gefäßwiderstand. Am gesunden Herzen hat v.a. letzteres Bedeutung und vermag innerhalb physiologischer Grenzen eine Änderung des Perfusionsdruckes so auszugleichen, daß der Blutfluß konstant bleibt (74).

Blutdruckabfall führt über einen verminderten Perfusionsdruck zu einer Ausdehnung der Infarktgröße, nachgewiesen an der ST-Elevationsänderung während einer durch Hämorrhagie ausgelösten Hypotonie (89, 100). Blutdruckanstieg, z.B. durch Methoxamin, ein Sympathikomimetikum, kann hingegen einen positiven Einfluß auf die Infarktgröße besitzen (64, 65). Dieser Befund war möglicherweise durch einen positiven Nettoeffekt erklärbar, der daraus zu resultieren scheint, daß die durch den Blutdruckanstieg induzierte Steigerung der koronaren Blutflußrate größer als der O_2 -Verbrauch war (89).

Neben der Pharmakotherapie besteht auch die Möglichkeit mit Hilfe des intraaortalen Gegenpulsationsystems (IACP) Einfluß auf den Blutdruck zu nehmen. Hierbei wird ein Ballonkatheter über eine Femoralarterie in die Aorta thoracica vorgeschoben. Über ein EKG getriggert, wird ein Ballon während der Frühdiastole meist mittels Helium aufgeblasen und während der Frühsystole abgelassen. Durch Aufblasen während der Diastole kommt es zu einer Erhöhung des diastolischen Aortendruckes,

wodurch der koronare Blutfluß und die Kontraktilität gesteigert werden. Die plötzliche Verminderung des Aortendruckes aber führt zu einer Verminderung des ventrikulären Afterloads, d.h. der Wandspannung. Die Faserverkürzung wird erleichtert, wodurch sich enddiastolischer Druck und Volumen des linken Ventrikels vermindern (14, 77).

Müller und Mitarbeiter (75) zeigten an 10 Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt (AMI), daß es während einer 4- bis 6-stündigen Behandlung mit IACP zu einer Steigerung der koronaren Blutflußrate von einem Mittelwert von 68 ml auf 91 ml/100 g/min kam, wobei die vermehrte O_2 -Verfügbarkeit die Effektivität der Herzarbeit merklich zu verbessern mochte. Sowohl experimentell (66), als auch klinisch ließ sich eine Verminderung des ischämischen Schadens nach Koronarverschluß nachweisen. So berichtet Leinbach (57) über Patienten, die entweder nach 17 ($\pm$ 6)-stündigen Schmerzen und einem Schlagvolumen von 2,7 ($\pm$ 5) l/min, oder bereits nach 4 ($\pm$ 4)-stündigen Beschwerden ohne Kreislaufentgleisung einer IACP-Therapie zugeführt wurden. Hierbei kam es in der ersten Gruppe zwar zu einer Verbesserung der Kreislaufsituation, Unterbrechung und keinem erneuten Auftreten der pektanginösen Beschwerden, jedoch auch zu keiner Besserung des elektrokardiographischen Befundes. Bei der Vergleichsgruppe hingegen konnten bei 3 von 4 Patienten die Schmerzen beseitigt werden, und bei einem trat zumindest eine

Besserung ein. In allen Fällen kam es zu einer Verminderung der ST-Hebung von $2,9(\pm 1,0)$ auf $0,7(\pm 0,3)$ mV. Die positive Wirkung von IACP dürfte aber zum Teil auch in der Verminderung des ventrikulären Afterloads liegen.

IACP erlaubt zudem in Notfällen eine Coronarangiographie und linksventrikuläre Cardiographie, die wesentliche Voraussetzungen einer revaskularisierenden Operation darstellen.

2.1.1.3. Senkung der Vor- und Nachbelastung bei Gabe von Nitroglycerin und Calciumantagonisten

Nitroglycerin, bereits seit langem erfolgreich in der Behandlung der Angina pectoris eingesetzt, findet erst seit kurzem auch als Infarkttherapeutikum Anwendung.

Durch seinen direkten Angriff auf die glatte Muskulatur bewirkt es eine Vasodilatation mit konsekutivem Blutdruckabfall, was unter Umständen in einer Abnahme der Koronardurchblutung und einer kompensatorischen Tachykardie resultiert. Am Herzen direkt nehmen durch ein vaskuläres Pooling enddiastolischer Druck und Volumen (preload) und systolische Wandspannung (afterload) ab. Beide führen zu einer Entlastung des Herzens und damit zu einer Verminderung des O_2 -Verbrauchs. Die Durchblutung der subendokardialen Myokardschichten bessert sich durch die Abnahme der diastolischen Wandspannung. Zugleich sinkt der Pulmonalarteriendruck.

Die Entlastung des Herzens wird auch bei akuter Linksherzinsuffizienz angestrebt, die beim AMI häufig zu sehen ist. Durch eine ausgiebige Senkung des enddiastolischen Druckes und Pulmonalkapillardruckes kann die Dyspnoe beim kardialen Lungenödem gebessert werden (8, 10, 19, 39, 109). Der Einsatz von Nitroglycerin ist daher nicht nur primär zur Behebung der Linksherzinsuffizienz, sondern auch zusätzlich zur Verbesserung der Sauerstoffsituation indiziert (32). Die nach Blutdruckabfall auftretende kompensatorische Tachykardie und Hypotonie lassen zwar an eine Ausdehnung der Infarktgröße denken, was aber tierexperimentell widerlegt werden konnte (100). Wurden diese beiden Faktoren zudem durch Methoxamin aufgehoben, ergab sich elektrokardiographisch eine noch bessere Auswirkung (100). Hirshfeld (43) berichtet sogar über eine verminderte Mortalitätsrate bei Hunden, die mit einer Kombination von Nitroglycerin und Methoxamin behandelt wurden, gegenüber einem unbehandelten Kontrollkollektiv. Außerdem ließ sich eine durch Koronarverschluß induzierte Senkung der Flimmerschwelle nach Nitroglycerin teilweise, und nach Kombination mit Phenylephrin, zur Kompensation der Blutdrucksenkung, völlig beheben, wenn die Herzfrequenz konstant gehalten wurde. Diese ermutigenden Ergebnisse konnten teilweise auch durch Studien an Patienten bestätigt werden, die 1,5-2,5 mg Nitrolingual sublingual erhielten. Hierbei konnte keine einheitliche Richtungsänderung von ST

im EKG nach Nitroglycerin allein festgestellt werden. Nach Kombination mit Phenylephrin jedoch, das den arteriellen Druck zu den Ausgangswerten zurückkehren ließ, kam es zu einem Anstieg der ST-Elevation, der aber noch 18% unter den Meßwerten vor Therapiebeginn lag (30).

Calciumantagonisten, z.B. Verapamil, besitzen drei für die Entwicklung des AMI bedeutsame Wirkungskomponenten (121). Zum einen vermögen sie, wie Nitrate durch periphere Vasodilatation die systolische Wandspannung zu vermindern. Diese Vasodilatation aber ist, im Gegensatz zu den Nitraten vorwiegend auf den arteriellen Gefäßschenkel beschränkt und beeinflusst den enddiastolischen Druck daher nur in geringem Ausmaß. Zum anderen setzen sie, entsprechend den β -Rezeptorenblockern, die Druckanstiegsgeschwindigkeit herab. Im Unterschied zu diesen soll Verapamil aber in geringen Dosen seine Kontraktilitätsverminderung auf das ischämische Gebiet beschränken (102). Als Vorbedingung für die Anwendung von Calciumantagonisten gilt wegen der durch sie verursachten Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit, ebenso wie bei den β -Rezeptorenblockern, ein suffizientes Herz.

Hinzu kommt ihre antiarrhythmische Komponente, die in einer Verlängerung der effektiven Refraktärperiode begründet liegt.

Daß diese genannten O_2 -sparenden Wirkungsmechanismen sich auch in einer Verringerung der Infarktgröße nie-

derschlagen, konnte in Tierversuchen demonstriert werden, wobei mit Verapamil eine Senkung der ST-Hebung um 36 % nach 15 Minuten und sogar um 57 % 1 Stunde nach Koronarverschluß erreicht wurde (161).

2.1.1.4. Verminderung des O_2 -Verbrauchs durch die "antisymphathikotone Wirkung" der β -Blocker

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen mit Substanzen durchgeführt, die aufgrund ihrer inotropen und chronotropen Wirkung, Einfluß auf den O_2 -Bedarf des Herzens nehmen (15, 68). Hierbei zeigte sich am suffizienten Infarkt Herzen, daß Bradykardie zu einer Einschränkung, aber Pharmaka wie Isoproterenol, Glukagon, Bretylium und Digitalis durch ihre positive inotrope und chronotrope Eigenschaft zu einer Ausbreitung der ischämischen Schädigung führen, wie sich elektrokardiographisch und enzymatisch nachweisen ließ (64, 115). Gegenteilig ist jedoch der Effekt von Digitalis am insuffizienten Herzen.

Dies ist umso bedeutungsvoller, als sich mittels Konzentrationsbestimmungen in Plasma und Urin eine erhöhte Katecholaminausschüttung nach AMI nachweisen ließ (46, 72, 114). Katecholamine wirken am Herzen positiv inotrop, chronotrop, bathmotrop und dromotrop. Dieser Vorgang stellt eventuell einen körpereigenen Mechanismus dar, durch den der noch gesunde Teil des Herzens befähigt werden soll, das Herzzeitvolumen (HZV) aufrecht zu erhalten. Nebenwirkungen zeigen sich hierbei

in der Neigung zu Rhythmusstörungen, wie Extrasystolen und eventuell sogar Kammerflimmern.

Um die verschiedenen Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin an den Erfolgsorganen klassifizieren zu können, wurde die heute allgemein als gültig anerkannte Theorie von den sogenannten Rezeptoren entwickelt, die stellvertretend für eine bestimmte chemische Struktur stehen. Man unterscheidet dabei zur Zeit drei Arten von Rezeptoren: α , β_1 und β_2 . Noradrenalin wirkt in verschieden starker Weise vor allem auf α und β_1 , Adrenalin auf α , β_1 und β_2 und Isoproterenol nur auf β_1 und β_2 . Der für die Herzfunktion wesentliche Faktor ist β_1 . Unter Rezeptorenblockern versteht man Substanzen, die aufgrund ihrer, den Agonisten ähnlichen Struktur die Rezeptorstellen besetzen und sie dadurch dem Angriff der Agonisten zu entziehen vermögen, wodurch sich ihre spezifische Wirkung erklärt. Durch die Besetzung der spezifischen Stellen beeinflussen sie alle sympathischen Wirkungen am Herzen in negativer Hinsicht.

Infolge dieser Bindung ist es aber auch möglich, daß Rezeptorenblocker eine den Agonisten ähnliche, wenn auch abgeschwächte Wirkung zeigen (intrinsic adrenerge Wirkung), die sich aber nur bei sehr niedrigem, endogenen, sympathischen Antrieb nachweisen läßt und bei den einzelnen Pharmaka in verschieden starker Weise ausgeprägt ist. β -Rezeptorenblocker besetzen sowohl β_1 , als auch β_2 -Rezeptorstellen. Dies führte

zur Entwicklung der β_1 -, d.h. herzspezifischen Blocker. Sie sind vor allem bei Patienten mit Neigung zu Asthma bronchiale von Bedeutung, da durch Hemmung der β_2 -Rezeptoren, Spasmen an der Bronchialmuskulatur auslösbar sind. Es darf dabei aber nicht vergessen werden, daß auch β -Rezeptorenblocker mit Organspezifität in höheren Dosen Einfluß auf β_2 -Rezeptoren haben.

Eine Negativierung sympathischer Wirkungsqualitäten versetzt das Herz in einen Schongang. Es lassen sich verminderte Kontraktilität und Herzfrequenz nachweisen. Das HZV fällt ab. Durch Ausschaltung der β_2 -adrenergen Hemmwirkung wird der Tonus der glatten Muskulatur in den Arteriolen der Skelettmuskulatur erhöht, wodurch der periphere Widerstand steigt. Durch eine kompensatorische Abnahme des HZV ändert sich der arterielle Mitteldruck nur wenig. Der pulmonale Strömungswiderstand steigt gleichfalls. In die Widerstandserhöhung sind auch die Koronararterien einbezogen, was zu einer Abnahme des koronaren Blutflusses führt. (2, 9, 29, 40, 42, 55, 61, 76, 82)

Auch auf das Reizleitungssystem läßt sich ein depressiver Effekt erkennen. Durch eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und der effektiven Refraktärperiode im ischämischen und normalen Gewebe einerseits und einer Verlangsamung der Erregungsleitung andererseits wirken β -Blocker antiarrhythmisch (53). Außer einer höheren Flimmerschwelle (97) ließ sich auch ein positiver therapeutischer Effekt vor allem auf solche

Rhythmusstörungen zeigen, die, wie beim AMI, auf eine größere Katecholaminkonzentration zurückzuführen sind (11, 12, 26, 31, 33, 34, 48, 49, 105, 107). Barber (6) wies zudem eine gute Effektivität auf post-infarct-Arrhythmien und eine verminderte Mortalitätsrate bei Infarktpatienten mit einer Herzfrequenz über 100/min nach.

Zu diesen direkt zu beobachtenden Parametern kommt eine verbesserte metabolische Situation nach β -Blockade, die sich in einem verhinderten Absinken von ATP und Kreatinphosphat im ischämischen Gebiet widerspiegelt (52). In zahlreichen Studien ließ sich elektrokardiographisch wie enzymatisch eine Abschwächung der ischämischen Schädigung nachweisen (28, 37, 41, 44, 50, 83, 113, 118). Auch die antihypertensive Wirkung der β -Rezeptorenblocker gewinnt bei der Behandlung des AMI unter dem Aspekt an Bedeutung, daß durch Hypertonie bei Infarktpatienten die Mortalitätsrate deutlich höher ist (79).

2.1.1.5. Antiarrhythmische Therapie allgemein

Wie bereits erwähnt, findet sich beim AMI ein erhöhter Katecholaminspiegel (46, 72, 114). Ebenso konnte auch bei Untersuchungen an Patienten eine klare Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und dem Anstieg des Katecholaminspiegels nachgewiesen werden (18, 47).

Rhythmusstörungen allgemein stellen ein größeres Risiko beim AMI dar, wie sich anhand zahlreicher Studien

zeigte (51). Dabei lassen sich aber keine infarktspezifischen Formen von Rhythmusstörungen erkennen. Arrhythmien können über eine Verminderung des Schlagvolumens, das u.a. abhängig ist von Diastolendauer und Synergismus des Kontraktionsablaufes, zur Herzinsuffizienz führen. Schulze konnte zeigen, daß Patienten mit einer höheren Frequenz von Extrasystolen zu signifikant niedrigeren Werten des Schlagvolumens, vermehrter Akinésie und höherem CPK-Anstieg neigten, als Patienten mit nur sehr wenigen oder gar keinen Extrasystolen (99).

Wird dieses Stadium auch nicht immer erreicht, steigt doch vor allem durch die häufigere Anzahl an Kontraktionen bei Extrasystolen und Tachykardie der O_2 -Verbrauch und damit die ischämische Schädigung am Herzen (64). So ließ sich eine enge Korrelation zwischen Dauer bzw. Schwere der Arrhythmie und der Infarktgröße beobachten (13, 23, 92, 117). Doch nicht nur sympathikusabhängige Rhythmusstörungen bedeuten eine ernste Komplikation in der Heilungsphase des Infarktes, auch Leitungsstörungen, wie AV-Block und die verschiedenen Schenkelblockformen (36, 78, 120). Beseitigung der Rhythmusstörungen wird vor allem mit Substanzen durchgeführt, die direkt auf das Reizleitungssystem des Herzens einwirken. Einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt bietet die folgende Beobachtung von Vetter et al. (116), die einen erhöhten Plasmaspiegel von Katecholaminen, freien Fettsäuren und Cortisol nach AMI nachweisen konnten. Adrenalin und Cortisol wirken lipolytisch.

Freie Fettsäuren besitzen jedoch toxische Eigenschaften (54): Eine erhöhte Plasmakonzentration von freien Fettsäuren, ohne Änderung des Katecholaminspiegels, kann bei Hunden zu ventrikulärer Arrhythmie führen. Daneben resultiert aus dem Anstieg der freien Fettsäuren ein größerer O_2 -Verbrauch des Myokards bei Hunden. In vitro vermögen sie die Kontraktilität zu verschlechtern. Nikotinsäureanaloga, Prostaglandin E_1 und Clofibrat können einen, durch Isoproterenol induzierten Anstieg der freien Fettsäuren bei Hunden vermindern und führen damit zu einer Verkleinerung des ischämischen Gebietes, was mittels der ST-Elevationsänderung im EKG nachgewiesen werden konnte (80).

Beseitigung der Rhythmusstörungen ist somit neben der Behebung der akuten Gefahr auch im Sinne einer Verminderung der Infarktgröße und damit einer verbesserten Langzeitprognose bedeutsam.

2.1.1.6. Fibrinolyse

Grundgedanke von Thrombolyse und revaskularisierender Operation ist die O_2 -Verfügbarkeit durch Rekanalisation wiederherzustellen.

Tierexperimentelle Untersuchungen über Reperfusion an Hunden brachten uneinheitliche Ergebnisse: Wiedereröffnung eines verschlossenen Koronargefäßes nach 3 Stunden ergab eine deutlich nekroseverhindernde Wirkung auf das ischämische Gewebe. Hierbei konnte bei nur 43 % der Tiere eine abnorme Histologie festge-

stellt werden, im Vergleich zu 97 % bei einer nicht reperfundierten Kontrollgruppe (67). In einer anderen Studie ließ sich nach 5-stündigem Koronarverschluß eine Infarktvergrößerung bei 44 % der Tiere und eine Infarktverkleinerung bei 56 % der Tiere feststellen. D.h., die Wirkung einer Reperfusion ist letztlich nicht vorhersehbar (16).

Thrombolyse ist mittels Streptokinase möglich, das von verschiedenen Stämmen hämolytischer Streptokokken gebildet wird. Seine Wirkungsweise liegt in einer Förderung der Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Neben einer Auflösung des infarktverursachenden Thrombus hofft man, einer Thrombosierung der Nachbargefäße vorbeugen zu können. Seine Gefahren liegen vor allem in der antigenen Eigenschaft und den aus der Thrombolyse selber resultierenden Nebenwirkungen ("Mobilisierung" von gestielten Thromben etc.) (27, 34).

In einer Studie über die intrakoronare Applikation von Streptokinase beim AMI und instabiler Angina wurde über folgende Ergebnisse berichtet: Nach einer Vorbehandlung mit 250-1000 mg Prednisolon, 2,7 mg Meclostin und 1 g Acetylsalicylsäure i.v. wurde Nitroglycerin in einer Dosis von 0,1-0,45 mg intrakardial injiziert. Die anschließende Kurzlyse bestand in einer mittels Koronarkatheter intrakoronar zugeführten Streptokinasetherapie, die in einer Dosis von 1000-2000 E/h 15-60 Minuten lang verabreicht wurde. Dabei kam es bei 2 von 6 Patienten mit AMI im Frühstadium

nach Nitroglycerin allein zu einer besseren Füllung des betroffenen Gefäßes. Nach Durchführung der Kurzlyse war bei allen Patienten dieser Gruppe das verschlossene Infarktgefäß wiedereröffnet oder eine subtotale Stenose deutlich erweitert. Bei Patienten mit Reinfarkt bzw. instabiler Angina kam es weder nach Gabe von Nitroglycerin noch nach Kurzlyse mit Streptokinase zu einer angiographischen Veränderung (90).

2.1.1.7. Revaskularisation

Reperfusion ist auch chirurgisch mit Hilfe eines koronaren Bypassstransplantates möglich. Die veröffentlichten Ergebnisse über die postoperative Mortalitätsrate sind uneinheitlich. So berichtet Dawson über eine Mortalitätsrate von etwa 36 % bei Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Infarkteintritt operiert wurden (24). Hingegen kam es in einer anderen Untersuchungsreihe intra- oder postoperativ zu keinem Todesfall. Das Intervall zwischen Infarkteintritt und Operation lag hier bei 6 von 8 Patienten bei 8 Stunden, bei den beiden anderen Patienten maximal bei 36 Stunden (21).

2.1.2. Anaerob: Glukose bzw. Glukose-Insulin-Kalium-Therapie (GIK)

Verfügt die Zelle nicht über einen ausreichenden Vorrat an Sauerstoff, ist sie befähigt, Energie anaerob, d.h. über die Glykogenolyse, bzw. Glykolyse zu

zu gewinnen. Glukose wird vermutlich mittels eines in der Plasmamembran lokalisierten Carriersystems in die Zelle transportiert. Insulin vermag diese Transportsystem wahrscheinlich so zu verändern, daß Glukose auch in bereits niedrigen Konzentrationen in die Zelle gelangt, was im Falle eines Insulinmangels nur durch sehr hohe Konzentrationen ausgeglichen werden kann.

Bei Untersuchungen mittels hypertotonischer Glukose, Insulin und Kalium am ischämischen Herzen, ließen Biopsien aus den Stellen, an denen es zu einer ST-Hebung gekommen war, signifikant weniger Anzeichen einer Nekrose bei den behandelten Tieren, als bei der unbehandelten Kontrollgruppe erkennen (71, 112). Glukose allein zeigte ebenso einen positiven Effekt, jedoch in geringerem Ausmaß als GIK.

Im Gegensatz zu den klinisch erwünschten Auswirkungen auf die Infarktgröße nach GIK, zeigte eine durch Insulin induzierte Hypoglykämie eine Ausdehnung des Infarktareals, wie sich histologisch und enzymatisch nachweisen ließ (59). Dies ist auch im Hinblick auf die häufige Kombination von ischämischer Koronarerkrankung und Diabetes von Bedeutung.

Insulin beeinflusst neben dem Glukosestoffwechsel den Fettmetabolismus, wobei es die Fettsynthese aus Kohlehydraten fördert und gleichzeitig die Abgabe der freien Fettsäuren in das Blut hemmt. Eine Unterdrückung der Lipolyse mittels einer GIK-Infusion ließ sich zeigen. Bei genügend hoher Dosierung (500 mg/min) wur-

de sogar der Wiederanstieg der freien Fettsäuren nach erneutem Auftreten von pektanginösen Beschwerden unterdrückt. Da, wie bereits erwähnt, eine hohe Konzentration an freien Fettsäuren im engen Zusammenhang mit dem Auftreten von Arrhythmien steht, müßte GIK auch in dieser Hinsicht einen positiven Einfluß ausüben, was jedoch klinisch nicht allgemein bestätigt werden konnte. Dasselbe gilt für eine Senkung der Mortalitätsrate, wie sie von Russell (96) behauptet wird.

2.2. Verminderung des sekundären hypoxischen Zellschadens

2.2.1. Maßnahmen gegen die Zellschwellung

Intra- und Extrazellulärraum stehen in einem isoosmotischen Gleichgewicht, wobei die einzelnen Ionen in unterschiedlicher Konzentration vorliegen. Das wesentliche Kation des Intrazellulärtraumes (IZR) ist Kalium mit einem Anteil von etwa 160 mval. Natrium liegt hier nur zu einem kleinen Prozentsatz (10 mval) vor. Dem stehen im Extrazellulärraum (EZR) Natrium mit 142 mval und Kalium mit 4 mval gegenüber. Kommt es durch einen Impuls zu einer Depolarisation der Membran, so kann Natrium gemäß dem Konzentrationsgefälle und elektrischen Gradienten in die Zelle einströmen und Kalium ausströmen. Um nach Ablauf des Vorganges die normalen Verhältnisse wieder herzustellen, bedarf es eines aktiven ATP-fordernden Prozesses. Kommt es durch hypoxische oder andere schädigende Einflüsse zu einem

Ausfall dieser sogenannten Kalium-Natrium-Pumpe, steigt die intrazelluläre Osmolarität, da Natrium in der Zelle verbleibt und Kalium nicht in erforderlichem Ausmaß in den EZR diffundiert. Damit ist ein osmotisches Gleichgewicht der Teilchen nicht mehr gewährleistet. Folgen sind Wassereinlagerung, die eine Vorstufe irreversibler Schädigung darstellen kann. Zudem glaubt man heute, daß das Zellödem während einer zeitlich begrenzten Ischämie zu einer Obstruktion der kleinen Gefäße führt, was zu einer Steigerung der Hypoxie und des Gewebeschadens führt.

Hyperosmotische Substanzen vermögen der hydropischen Zelle Wasser zu entziehen und so ein Gleichgewicht wieder herzustellen, wodurch eine protektive Wirkung zu erwarten ist (86).

Hyperosmotisches Mannitol führt im Gehirn (122) und an den Nieren (122) zu einer Verminderung der ischämischen Zellschwellung und zu einer Verbesserung des Blutflusses nach Wiedereröffnung eines verschlossenen Koronargefäßes. Am Herzen ließen sich zudem eine verbesserte Ventrikelkontraktilität, während Ischämie nachweisen, was aus einer Änderung der Funktionskurve mit Anstieg dp/dt des linken Ventrikels ersichtlich ist. Zusätzlich fördert hyperosmotisches Mannitol einen Anstieg des Blutflusses der Koronararterien und deren Kollateralen während Ischämie. Das bewirkt möglicherweise die bessere Kontraktilität. Dennoch kommt es trotz der positiv inotropen Eigenschaft von hyper-

osmotischem Mannitol zu einem Abfall der ST-Elevation, die durch Nachlassen der Hypoxie erklärt werden kann. Somit läßt sich eine protektive Wirkung auf das Myokard erkennen (86, 122). Auch seine diuretische Wirkungskomponente vermag unter Umständen einen günstigen hämodynamischen Effekt zu erzielen. Der enorme Wasserverlust birgt aber die Gefahr thromboembolischer Komplikationen in sich.

Im Gegensatz zu Mannitol, das der Zelle direkt Wasser zu entziehen vermag, greifen Steroide an der Zellmembran an. Durch eine Stabilisation verhindern sie eine weitere intrazelluläre Wasseransammlung. Dieser pharmakologische Angriffspunkt ist eine Komponente der antiphlogistischen Wirkung von Steroiden.

2.2.2. Maßnahmen gegen die durch Ischämie hervorgerufene Entzündungsreaktion

An den durch Ischämie geschädigten Zellen kommt es zur Entzündungsreaktion, wie Erhöhung der Kapillarpermeabilität, interstitielles Ödem, Leukotaxis und Phagozytose.

Kortikosteroide vermögen u.a. diese Reaktion zu hemmen (68). Man schreibt ihnen einen stabilisierenden Effekt auf die Zell- und Lysosomenmembran zu und damit auch eine Begrenzung der Ausstreuung von lysosomalen Hydrolasen, von denen man glaubt, daß sie eine weitere Ausbreitung des Myokardschadens verursachen (104). Libby und Mitarbeiter (58) konnten experimentell eine

Senkung der ST-Elevation und eine, wenn auch geringer als erwartete CPK-Aktivitätsänderung im Vergleich zu unbehandelten Tieren nachweisen, wenn sie entweder 30 Minuten oder 6 Stunden nach Gefäßverschuß 50 mg/kg KG Hydrokortison gaben. Außerdem zeigte die Gruppe der therapierten Hunde weniger Zeichen eines beginnenden Myokardinfarktes (etwa 62 %), als die Kontrollgruppe (etwa 96 %). Studien an Patienten, die ein- oder mehrfach Dosen Methylprednisolon (30 mg/kg KG) 7 Stunden nach der ersten CPK-Veränderung bekamen, ergaben, daß die Gruppe mit einer einmaligen Dosis keinen Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter Infarktgröße aufwiesen. Im Gegensatz hierzu war bei dem Vergleichskollektiv mit mehrfach gegebener Dosis der beobachtete Infarkt um 83 % größer als zuvor angenommen. (Die vorhergesagte Infarktgröße wurde hier mit Hilfe einer log Normalkurve vorausberechnet). Mehrmalige Dosen von Methylprednisolon führten öfter zu Rhythmusstörungen, als einmalige (73).

Außer Kortikosteroiden wurden auch andere Substanzen untersucht, die Einfluß auf die Entzündungsreaktion nehmen. Der Kobra-Schlangengift-Faktor (69), der die Auswirkungen des Komplementsystems, wie erhöhte Kapillarpermeabilität und interstitielles Ödem zu unterbinden vermag und Aprotinin (25) ein Inhibitor des Kallikreins. Beide bewirken eine CPK-Aktivitätsänderung und scheinen somit Einfluß auf die Infarktgröße zu nehmen.

2.2.3. Verminderung der Infarktgröße mittels Hyaluronidase

Hyaluronidase vermag Hyaluronsäure, die ein wesentlicher Bestandteil der Bindegewebekittsubstanz ist, zu spalten. Durch ihre Aktivität kommt es zu einer Auflockerung des Gewebes.

Anhand der CPK-Aktivitätsveränderung und Rückgang der ST-Hebung konnte eine Verminderung des Infarktareals nach Gabe von Hyaluronidase nachgewiesen werden, die Wirkungsweise blieb bisher allerdings ungeklärt (70). Man nimmt an, daß es über eine Zunahme der Diffusion im EZR zu einer besseren Substratverfügbarkeit in ischämischen Zellen kommt (68).

2.3. Herzinsuffizienz bei AMI

2.3.1. Einsatz von Digitalis

In einem großen Prozentsatz der Fälle finden sich als Folge eines Infaktereignisses die Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz. Sie liegt vor, wenn die Kompensationsmechanismen des Herzens, trotz genügend vorhandenem venösen Volumen, nicht mehr ausreichen, den Blutbedarf des Organismus hinreichend zu decken. Als Kompensationsmechanismus kommt dabei dem Frank-Starling-Mechanismus die größte Bedeutung zu. Da das ischämische bzw. später nekrotische Areal nicht mehr in der Lage ist, am Kontraktionsvorgang mitzuwirken, resultiert eine verminderte Herzleistung, die u.a. das Symptom Lungenstauung als diagnostisches Kennzeichen

aufweist. Diese manifestiert sich bei einem Pulmonalkapillardruck von über 30 mmHg und geht infolge einer Diffusionsstörung mit einer Verschlechterung der Atemfunktion einher. Die verminderte O_2 -Sättigung wirkt sich zusätzlich negativ auf das ischämische Herz aus.

Aufgrund dieser Befunde glaubte man bisher das Myokard durch positiv inotrope Substanzen stützen zu müssen, um damit nicht nur einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz wirksam begegnen zu können, sondern auch ein späteres Auftreten zu verhindern (98). Digitalis besitzt außer einer positiv inotropen und bathmotropen, eine negativ chronotrope und dromotrope Wirkung. Seine kontraktionsfördernde Eigenschaft ist dabei vom Ausgangszustand der Herzmuskelfasern abhängig, d.h. sie erfährt am insuffizienten Herzen eine prozentual größere Steigerung, als am gesunden. Durch die Zunahme von Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit erhöht Digitalis das Schlagvolumen und den arteriellen Druck. Die Herzgröße wird durch ein Absinken des enddiastolischen Füllungsdruckes und Füllungsvolumens vermindert. Durch die vermehrte Arbeitsleistung kommt es am suffizienten Herzen zu einem größeren O_2 -Verbrauch, der jedoch in Hinblick auf die Ausdehnung des Infarktareals vermieden werden soll. Am insuffizienten Herzen hingegen, das durch verminderte Kontraktionskraft und Dilatation des linken Ventrikels bzw. später beider Ventrikel charakterisiert ist, wird ein eventueller Mehrbedarf an O_2 durch ein mehr

an Arbeitsleistung kompensiert. D.h. es resultiert eine Ökonomisierung der Herzarbeit, die sich auch in einer Myokardprotektion beim Infarkt widerspiegelt. (119). Digitalis ist somit bei AMI, der durch eine Herzinsuffizienz kompliziert wird, das Mittel der Wahl. (4, 35, 110).

Bei einem Teil der Patienten ist die Dekompensation des Herzens nach AMI nicht von einer Dilatation des linken Ventrikels gefolgt. Zwar kann hier der Herzmuskel als Ganzes gesehen die von ihm geforderte Leistung im Moment nicht mehr erbringen, die Herzmuskelfasern des nicht geschädigten Gebietes aber sind normal kontraktile und würden im Falle einer Digitalisbehandlung nur eine geringe Steigerung erfahren. Zudem induziert die höhere Arbeitsleistung einen vermehrten O_2 -Verbrauch, der über eine Ausdehnung der Ischämie zu einer weiteren Verschlechterung der hämodynamischen Situation führt.

D.h. Lungenödem als Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz und " kleines Herz " bedeuten eine Kontraindikation für Digitalis. Hier sollte erst ein Versuch mit Diuretika, wie z.B. Furosemid oder Etacrynsäure, und Nitroglycerin gemacht werden.

Außer der positiv inotropen und negativ chronotropen Eigenschaft vermag Digitalis durch seine positive Bathmotropie und negative Dromotropie eine heterotrope Reizbildung zu fördern, die als eine weitere Komplikation in Betracht gezogen werden muß. Ebenso sollte

bei einer Digitalistherapie die nicht unerhebliche Gefahr der geringen therapeutischen Breite in Betracht gezogen werden, die u.a. bei ischämischen Prozessen des Myokards noch gesteigert ist. Intoxikationen stellen sich dabei am Herzen in (meist ventrikulären) Extrasystolen, partiellem oder totalem AV-Block und Tachykardien dar, was in einer Ausbreitung der Infarktzone resultieren kann.

2.3.2.Einsatz von Diuretika

Wie bereits erwähnt, sollte bei Anzeichen einer akuten Lungenstauung ein Versuch mit Diuretika unternommen werden, um das venöse Angebot zu reduzieren. Ihre Gefahren liegen in den für das jeweilige Präparat spezifischen Nebenwirkungen und in den Änderungen der Hämodynamik. Durch forcierte Ausscheidung, wie sie vor allem mit Furosemid und Etacrynsäure erreicht werden, erhöht sich die Viskosität des Blutes und damit die Thrombosegefahr. Am Herzen direkt kann es als Folge von Mineralstoffwechselstörungen zu Herzrhythmusstörungen kommen, was eine Infarktvergrößerung nach sich ziehen kann.

3. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der hier diskutierten Therapiemöglichkeiten ist, über eine Verringerung der Infarktgröße die Kurz- und Langzeitprognose nach AMI zu verbessern, d. h. die bisher noch sehr hohe Mortalitätsrate zu senken.

Aufgabe der folgenden Untersuchung ist es anhand der Mortalitätsrate die Effektivität einer dieser modernen Therapiemöglichkeiten mit der bis vor wenigen Jahren durchgeführten Behandlungsweise zu vergleichen.

Zur Auswertung kamen Patienten mit Herzinfarkt aus 2 Jahrgängen (1975) und (1977/1978) einer inneren Abteilung (109 Betten) mit unterschiedlicher Pharmakotherapie in den beiden Jahren (1975 Herzglykoside, 1977/1978 überwiegend β -Blocker und Vasodilatoren).

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Patientengut und Methode

Zur Auswertung kamen 94 Patienten mit akutem transmuralen oder rudimentärem Infarkt, die in zwei verschiedenen Jahren in die Klinik eingewiesen und dementsprechend in zwei Gruppen eingeteilt wurden.

In Gruppe I: wurden 22 Männer im Alter von 27-99 Jahren (mittleres Lebensalter: 68,7, Standardabweichung (s):15,2) und 16 Frauen im Alter von 57-87 Jahren (mittleres Lebensalter: 64,7, s: 12,7) untersucht. Die 38 Infarkte verteilten sich auf: 22 mal Vorderwand-, (davon 4 Rezidive und einmal zusätzlich mit Zustand nach Hinterwandinfarkt), 11 mal Hinterwand-, (davon 2 Rezidive) und 5 mal Rudimentärinfarkt (davon 2 mal mit Zustand nach Hinterwandinfarkt).

Von den 38 Patienten wurden 34 digitalisiert (Gruppe I/1). Für sie ergab sich folgendes Verteilungsschema:

18 Männer im Alter von 45-99 Jahren (mittleres Lebensalter: 77,1, s: 16,8) und 16 Frauen im Alter von 57-87 Jahren (mittleres Lebensalter: 64,7, s: 12,7). Die Infarktlokalisierung verteilte sich auf: 19 mal Vorderwand-, (davon 3 Rezidive), 4 mal Rudimentär-, (davon 2 mal Zustand nach Hinterwandinfarkt) und 11 mal Hinterwandinfarkt (davon 2 Rezidive).

In Gruppe II: wurden 43 Männer im Alter von 39-87

Jahren (mittleres Lebensalter: 64,4, s: 10,8) und 13 Frauen im Alter von 44-84 Jahren (mittleres Lebens-

alter: 66,5, s = 11,2) untersucht. Die 56 Infarkte verteilen sich auf 21 mal Vorderwand-, (davon 3 Rezidive, 3 mal Zustand nach Hinterwandinfarkt und einmal Zustand nach zweimaligem Hinterwandinfarkt) 32 mal Hinterwand-, (davon 6 Rezidive, 3 mal Zustand nach Vorderwandinfarkt und ein Rezidiv mit Zustand nach Vorderwandinfarkt) und 3 mal Rudimentärinfarkt.

Bei den 44 Patienten der Gruppe II/1, die mit einer Kombination von β -Rezeptorenblockern und Nitraten behandelt wurden (davon 7 zusätzlich mit Digitalis) ergibt sich folgendes Verteilungsschema:

33 Männer im Alter von 43-82 Jahren (mittleres Lebensalter: 62,1, s = 10,5) und 11 Frauen im Alter von 44-77 Jahren (mittleres Lebensalter: 64,0, s = 10,3). Bei der Infarktlokalisation ergibt sich: 17 mal Vorderwand-, (davon 3 Rezidive und 3 mal Zustand nach Hinterwandinfarkt), 25 mal Hinterwand-, (davon 6 Rezidive) und 3 mal Rudimentärinfarkt.

Bei beiden Gruppen wurden in unterschiedlichem Ausmaß Diuretika verwendet. In Gruppe I wurden nur in einigen Fällen Nitrate eingesetzt. Thrombolytika kamen, sofern keine Kontraindikationen bestanden, in beiden Gruppen zur Anwendung.

Die Festlegung der Infarktdiagnose erfolgte anhand der Anamnese, dem EKG-Ablauf und der Fermentbestimmung (CPK, GOT, LDH).

Zur Auswertung kamen folgende Parameter:

Geschlecht, Alter, Infarktart (Vorderwandinfarkt, Hinter-

Hinterwandinfarkt, Rudimentärinfarkt), Risikofaktoren (Hypertonie (systolischer RR $\geq$ 150 mmHg, diastolischer RR $\geq$ 90 mmHg), Diabetes, Adipositas (10 % über dem Normalgewicht), Rauchen, Cholesterinspiegel, Triglyceridspiegel, Leukozytenanstieg und BKS-Beschleunigung.

4.2. Ergebnisse

Gruppe I umfaßte 38 Patienten, von denen 34 digitalisiert wurden (darunter einmal erst ab dem 11. Tag nach dem Infarktereignis und einmal in Kombination mit einem β -Rezeptorenblocker). Nitrate oder verwandte Substanzen kamen in 15 Fällen, 12 mal in Kombination mit Digitalis zur Anwendung, Diuretika insgesamt bei 23 Patienten. Differenziert ergibt sich dabei für die Diuretika : 2 mal nur bei Aufnahme, 3 mal nur bei Aufnahme und später während des stationären Aufenthaltes (davon 2 mal nach eingeleiteter Digitalistherapie), 4 mal während des gesamten Aufenthaltes und 14 mal während des stationären Aufenthaltes.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik lag bei 32,5 Tagen (1-78 Tage, $s = 18,5$).

Risikofaktoren waren, soweit Angaben gemacht wurden, in 35 Fällen (92,1 %) mindestens einmal nachweisbar: 19 mal Diabetes, 23 mal Hypertonie, 12 mal Rauchen, 11 mal Adipositas, 11 mal Hypercholesterinämie und 5 mal ein erhöhter Triglyceridspiegel.

Ein Enzymanstieg der GOT konnte in 32 (2 mal nicht bestimmt), der LDH in 36 (2 mal nicht bestimmt) und der CPK in 31 Fällen (3 mal nicht bestimmt) nachgewiesen werden. Die Leukozyten waren in 34 und die BKS in 36 Fällen erhöht.

22 Patienten kamen mit dem Zeichen einer Herzinsuffizienz zur Aufnahme (57,9 %), 4 mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg.

Betrachtet man die 34 Patienten der Gruppe I/1, die digitalisiert wurden, so ergeben sich folgende Zahlen: Nitrate oder verwandte Substanzen wurden insgesamt 12 mal verwendet, Diuretika 19 mal. Der Einsatz der Diuretika läßt sich wie folgt differenzieren: 2 mal nur bei der Aufnahme, 2 mal bei der Aufnahme und später nach bereits eingeleiteter Digitalistherapie, 4 mal während des gesamten stationären Aufenthaltes und 11 mal nach bereits eingeleiteter Digitalistherapie. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 28,9 Tagen (Stunden-78 Tage, $s = 18,4$).

Risikofaktoren waren in 31 Fällen (91,1 %) mindestens einmal nachweisbar: 19 mal Diabetes, 21 mal Hypertonie, 8 mal Rauchen, 11 mal Adipositas, 10 mal Hypercholesterinämie und 3 mal Hypertriglyceridämie.

Ein Enzymanstieg der GOT konnte in 29 (2 mal nicht bestimmt), der LDH in 32 (2 mal nicht bestimmt) und der CPK in 27 Fällen (3 mal nicht bestimmt) nachgewiesen werden. Leukozyten waren bei 31, die BKS bei 32 Patienten erhöht.

Eine Herzinsuffizienz zur Zeit der Einweisung lag bei 22, ein systolischer Blutdruck unter 100 mmHg bei 4 Patienten vor.

Von den insgesamt 38 Infarktpatienten dieser Gruppe I/1 verstarben 8 (21,0 %). Alle waren digitalisiert worden. Bezogen auf die Patientenzahl der Gruppe I/1 ergibt sich eine Mortalitätsrate von 23,5 %. 4 Frauen (25 %, bezogen auf die Zahl der weiblichen Patienten der Grup-

pe I und I/1) und 4 Männer (18,1 % bezogen auf die Zahl der männlichen Patienten der Gruppe I bzw. 22,2 % der Gruppe I/1) verstarben.

Dabei war 7 mal die Vorderwand (1 Rezidiv) (27,3 %) und einmal die Hinterwand (9,1 %) betroffen.

Die mittlere Erkrankungsdauer dieser Patienten betrug 7,3 Tage (in einem Zeitraum von einigen Stunden, bis zu 19 Tagen). Der Patient mit dem Hinterwandinfarkt überlebte 15 Tage, die gemittelte Überlebenszeit der Patienten mit Vorderwandinfarkt lag bei 6,3 Tagen.

In 42,1 % der Fälle waren Rhythmusstörungen bereits bei Aufnahme in die Klinik vorhanden. Sie wurden in folgender Weise beobachtet: ventrikuläre Extrasystolen bei 5, supraventrikuläre Extrasystolen bei 3, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bei 2, Sinustachykardien bei 2, unifaszikulärer Block bei 5, bifaszikulärer Block bei 3, AV-Block I.Grades bei 2 und SA-Block bei 1 Patienten.

Zum Auftreten von Rhythmusstörungen nach Aufnahme in die Klinik, d.h. nach bereits eingeleiteter Digitalisierung kam es in folgender Weise: 10 mal ventrikuläre Extrasystolen (davon 1 mal R-auf-T-Phänomen) (29,4 %), 10 mal supraventrikuläre Extrasystolen (29,4), 5 mal absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern (14,7 %), 1 mal Kammerflimmern mit Herzstillstand (2,9 %), 5 mal Sinustachykardien (14,7 %), 5 mal Bradykardie (14,7 %), 4 mal unifaszikulärer Block (11,7 %), 3 mal bifaszikulärer Block (8,8 %), 2 mal AV-Block II. Grades (5,8 %)

(davon 1 mal 2:1 Block), 1 mal totaler AV-Block (2,9 %) und 4 mal AV-Block I. Grades (11,7 %). In dieser Aufstellung wurden 2 Patienten nicht berücksichtigt, bei denen zwar Rhythmusstörungen aufgetreten waren (ventrikuläre bzw. ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen), die aber nicht digitalisiert worden waren. Die Ergebnisse beziehen sich folglich nur auf die Patienten der Gruppe I/1.

Gruppe II umfaßte 56 Patienten, von denen 7 mit Nitroglycerin allein, 3 mit einer Kombination von Nitroglycerin und Digitalis, 1 nur mit Digitalis, 1 nur mit einem Diuretikum und 44 (Gruppe I/1) mit einer Kombination von β -Blockern und Nitroglycerin, davon 7 zusätzlich kurzzeitig mit Digitalis behandelt wurden. Bei 27 Patienten kam zusätzlich ein Diuretikum zur Anwendung (8 mal nur sofort nach Einweisung in die Klinik, 4 mal während des gesamten Krankenhausaufenthaltes und 18 mal nach bereits eingeleiteter Therapie. Digitalis (ohne zusätzliches Diuretikum) wurde 3 mal bei Aufnahme (davon 1 mal bis zum Schluß) und einmal erst im Laufe des Aufenthaltes gegeben.

Die gemittelte Dauer der stationären Behandlung lag bei 37,4 Tagen (Stunden-67 Tage, s = 18,9). Risikofaktoren waren, soweit Angaben gemacht wurden, in 53 Fällen (94,6) mindestens einmal nachweisbar. 19 Patienten wiesen einen Diabetes, 40 eine Hypertonie, 16 eine Adipositas, 14 eine Hypercholesterinämie, 17 eine Hypertriglyceridämie auf, 17 rauchten. Ein Enzymanstieg der GOT konnte 52 der LDH 56, der CPK 52 (einmal nicht bestimmt) mal

festgestellt werden. Die Leukozyten waren bei 49, die BKS bei 54 Patienten erhöht.

30 Patienten kamen mit dem Zeichen einer Herzinsuffizienz zur Aufnahme (53,5 %), 3 mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg (5,3 %).

In Gruppe II/1 mußte in 4 Fällen die Behandlung mit β -Rezeptorenblockern wegen einer zu ausgedehnten Bradykardie nach 1, 2, 7 bzw. 21 Tagen abgebrochen werden. Alle 44 Patienten erhielten Nitroglycerin, in 7 Fällen wurde zusätzlich digitalisiert. Diuretika kamen insgesamt 20 mal zur Anwendung (5 mal nur kurz nach der Einweisung in die Klinik, 3 mal während des gesamten Krankenhausaufenthaltes und 14 mal nach bereits eingeleiteter Therapie).

Die durchschnittliche Dauer der stationären Behandlung betrug 40,6 Tage (Stunden-67 Tage, s = 16,9).

Risikofaktoren waren, soweit Angaben gemacht wurden in 41 Fällen (93,1 %) mindestens einmal nachweisbar. (14 mal Diabetes, 30 mal Hypertonie, 16 mal Adipositas, 14 mal Rauchen, 11 mal Hypercholesterinämie und 15 mal Hypertriglyceridämie). Ein Enzymanstieg der GOT wurde in 39, der LDH in 44 und der CPK in 41 Fällen gemessen. Leukozyten waren 39 mal und die BKS 43 mal erhöht.

Mit dem Bild einer Herzinsuffizienz kamen 14 Patienten zur Aufnahme, 2 mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg.

Von den insgesamt 56 Patienten verstarben 11 (19,6) 1 Frau (7,7%) und 10 Männer (23,2 %). Dabei war 6 mal die

Vorderwand und 5 mal die Hinterwand betroffen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Vorderwandinfarkte ergibt sich eine Mortalität von 28,5 %, bei den Hinterwandinfarkten entsprechend 15,6 %. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 8,0 Tage (in einem Zeitraum von Stunden-60 Tage). Aufgegliedert nach der Lokalisation ergeben sich 12,3 Tage beim Vorderwandinfarkt und 6,4 Tage beim Hinterwandinfarkt.

In Gruppe II/1 starben 4 Patienten (9,0 %, bzw. 12,1 %

bezogen auf die Zahl der männlichen Patienten dieses Kollektivs. Von den 17 Erkrankten mit Vorderwandinfarkt kamen 3 (davon 1 mal mit Zustand nach Hinterwandinfarkt) (17,6 %) und von 25 Erkrankten mit Hinterwand (davon 1 Rezidiv) 1 zu Tode. (4,1 %).

In Gruppe II waren in 33 Fällen (58,9 %) Rhythmusstörungen bereits bei der Aufnahme vorhanden. Sie wurden in folgender Weise diagnostiziert:

Ventrikuläre Extrasystolen bei 12, supraventrikuläre Extrasystolen bei 7, Sinustachykardie bei 20, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bei 1, Bradykardie bei 1, Sinusarrhythmie bei 2, AV-Block II. Grades (2:1-Block) bei 1, gelegentlicher SA-Block bei 1, AV-Dissoziation bei 1, Vorhofflattern bei 1, unifaszikulärer Block bei 8, bifaszikulärer Block bei 1 und AV-Block I. Grades bei 4 Patienten.

Während des Aufenthaltes, d. h. nach bereits eingeleiteter Therapie kam es zu folgenden Rhythmusstörungen:

Ventrikuläre Extrasystolen bei 15 (26,7 %), supraventri-

kuläre Extrasystolen bei 8 (14,2 %), Sinustachykardie bei 8 (14,2 %), absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bei 3 (2,3 %), Bradykardie bei 12 (21,4 %), Sinusarrhythmie bei 1 (1,7 %), Kammerflimmern bei 2 (davon einmal mit nachfolgender Asystolie) (3,5 %), kompletter AV-Block bei 2 (3,5 %), AV-Block II. Grades bei 1 (2:1-Block) (1,7 %), unifaszikulärer Block bei 13 (23,2 %), bifaszikulärer Block bei 4 (7,1 %) und AV-Block I. Grades bei 7 Patienten (12,5 %).

In Gruppe II/1 waren 23 mal (52,2 %) Rhythmusstörungen bereits bei der Aufnahme in die Klinik nachweisbar. Sie zeigten sich folgendermaßen: Bei 9 Patienten ventrikuläre Extrasystolen, bei 6 supraventrikuläre Extrasystolen, bei 7 Sinustachykardie, bei 1 Bradykardie, bei 1 absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, bei 1 Sinusarrhythmie, bei 1 AV-Block II. Grades (2:1-Block), bei 1 AV-Dissoziation, bei 1 Vorhofflattern, bei 5 unifaszikulärer Block, bei 1 bifaszikulärer Block und bei 2 AV-Block I. Grades.

Während des stationären Aufenthaltes, d.h. nach bereits eingeleiteter Therapie, kam es zu folgenden Rhythmusstörungen: Bei 10 Patienten kam es zu ventrikulären Extrasystolen (18,2 %), bei 4 zu supraventrikulären Extrasystolen (9,0 %), bei 2 zu Sinustachykardie (4,5 %), bei 1 zu absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern (2,2 %), bei 10 zu Bradykardie (22,7 %), bei 9 zu unifaszikulärem Block (4,5 %), bei 1 zu totalem AV-Block (2,2 %) und bei 3 zu AV-Block I. Grades (6,8 %).

4.3. Diskussion

Ziel der modernen Infarkttherapie ist die Verbesserung der Kurz- und Langzeitprognose des Patienten durch Kleinhaltung des ischämisch geschädigten Myokardareals.

1969 konnte Snow über eine verminderte Mortalitätsrate bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) berichten, die mit Propranolol behandelt worden waren (103). Zahlreiche Untersuchungen folgten, die, mit Ausnahme von Green (38), dieses Ergebnis jedoch nicht zu bestätigen vermochten (1, 5, 20, 106). Bei Green wurden β -Rezeptorenblocker jedoch erst nach Ablauf einer Woche nach dem Infarkt ereignis gegeben (38). Dies würde bedeuten, daß eine Kleinhaltung des ischämisch veränderten Herzmuskelgewebes, wie sie nach Gabe von β -Rezeptorenblocker anhand des CPK-Spiegels und der ST-Elevationsänderung im EKG nachgewiesen wurde, dennoch keine verminderte Mortalitätsrate gegenüber der bisher angewandten Therapie zur Folge hätte.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Patientengruppe mit einer Kombination von β -Rezeptorenblockern und einem Nitrat behandelt, wobei die β -Rezeptorenblocker in einem Zeitraum bis zu 38 Tagen nach dem Infarkt ereignis in die Therapie mit aufgenommen wurden. Diese beiden Substanzen ergänzen sich in vorteilhafter Weise. Beide Pharmaka senken jeweils für sich den O_2 -Bedarf. Nitrate erweitern über einen direkten Angriff auf die glatte Muskulatur die peripheren Gefäße, was über einen Abfall des

Preloads eine Entlastung des Herzens bewirkt und verbessert somit die linksventrikuläre Hämodynamik (108, 109). Als Nebenwirkung kann jedoch eine reflektorische, O_2 -Verbrauch fördernde Tachykardie auftreten, die durch β -Rezeptorenblocker erfolgreich behandelt werden kann, wodurch die Wirksamkeit der Nitrate gesteigert wird. Zudem dürfte auch die zu den Nitraten antagonistische Wirkung der β -Rezeptorenblocker bezüglich der Inotropie, im Falle des AMI eine positive Auswirkung haben (111). Diese Kombination wurde bereits mit Erfolg in der Behandlung der Angina pectoris eingesetzt (7, 95).

Die andere Gruppe des Untersuchungskollektives wurde mit Herzglykosiden therapiert, wie es noch bis vor wenigen Jahren üblich war. Man glaubte durch eine frühzeitige Unterstützung des noch funktionsfähigen Herzmuskelgewebes eine kardiale Insuffizienz verhindern zu können (98). Jedoch weisen die vom Infarkt nicht betroffenen Muskelfasern meist eine normale Kontraktilität auf. Unter diesen Umständen führt Digitalis über einen vermehrten O_2 -Verbrauch zu einer Ausdehnung des ischämisch geschädigten Gebietes (64, 115).

Die Patienten wurden gemäß dem Einweisungsjahr zwei Gruppen zugeordnet (I und II). Eine weitere Unterteilung in I/1 und II/1 wurde notwendig, da nicht alle Patienten eines Jahres gleichermaßen therapiert wurden: Von den 38 Patienten der Gruppe I wurden 34 digitalisiert (I/1). Von den 56 Patienten der Gruppe II wurden 7 mit Nitroglycerin allein, 3 mit einer Kombination von Nitrogly-

cerin und Digitalis, 1 nur mit Digitalis, 1 nur mit einem Diuretikum und 44 (II/1) mit einer Kombination von β -Rezeptorenblockern und Nitroglycerin, davon 7 kurzzeitig mit Digitalis behandelt.

Ein grober Vergleich von Gruppe I und II ergab keine verminderte Mortalitätsrate (21,0 % bzw. 19,6 %) bei einem der beiden Kollektive, hingegen bei Gruppe I/1 und II/1. Hier konnte deutlich ein positives Ergebnis zugunsten der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten aufgezeigt werden (I/1: 23,5 %, II/1: 9,1%). Auch eine Aufschlüsselung nach der Infarktlokalisation erbrachte für Gruppe I und II eine nahezu gleiche Zahl an letalen Ausgängen beim Vorderwandinfarkt (VWI) (I: 27,3 %, II: 28,5 %), beim Hinterwandinfarkt (HWI) dagegen ein deutlich positives Abschneiden für Gruppe II (9,1 %) im Gegensatz zu 15,6 % bei Gruppe I.

Innerhalb der Untergruppen I/1 und II/1 ließ sich sowohl für den Vorderwandinfarkt (I/1: 27,3 %, II/1: 17,6 %), als auch für den Hinterwandinfarkt eine geringere Zahl an Sterbefällen nachweisen (I/1: 9,1 %, II/1: 4,1 %). Es muß bei diesen Ergebnissen darauf hingewiesen werden, daß bei einem Großteil der Verstorbenen (in Gruppe I: 4 Patienten, in Gruppe II: 6 Patienten) der Herzinfarkt nicht die alleinige Todesursache darstellte, da bereits bestehende, bzw. neu hinzugetretene Begleiterkrankungen hier ebenfalls einen Einfluß hatten. Sie traten dabei in Form von cerebralem Apoplex (I: 1 mal, II: 3 mal), Pneumonie (I: 2 mal, II: 1 mal), Verdacht auf Lungenin-

farkt (II: 1 mal), Verdacht auf Lungenembolie (I: 1 mal) und einer durch Sektion nachgewiesenen frischen Thrombose im linken Ventrikel (II: 1 mal).

Als Zeichen einer nach bereits eingeleiteter Digitalis- bzw. Kombinationstherapie aufgetretenen Herzinsuffizienz kann die Gabe von Diuretika gewertet werden. Die ermittelten Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß es nach kombinierter Gabe von β -Rezeptorenblockern und Nitraten seltener zu einem Auftreten einer Lungenstauung kam (31,8 %, verglichen mit 44,1 % nach Digitalis), was den positiven Einfluß der Nitrate auf die Hämodynamik des Herzens unterstreichen würde. (Die 7 Patienten, die zusätzlich digitalisiert wurden sind in diesen Zahlen bereits berücksichtigt, da sie alle auch ein Diuretikum erhielten.) Da die Nitropräparate meist nach wenigen Tagen, d. h. nach eingetretener Besserung der Herz-Kreislaufsituation abgesetzt wurden, lassen somit auch β -Rezeptorenblocker allein eine geringere Häufigkeit von neu aufgetretenen Insuffizienzsymptomen erkennen, als Digitalis.

Bezüglich der Rhythmusstörungen kann aus der vorliegenden Untersuchung geschlossen werden, daß durch die Kombinationstherapie auch hier bessere Resultate erzielt werden konnten. So kam es zu einem weniger häufigen Auftreten von absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern, ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen, Sinustachykardie und Blockbildern nach eingeleiteter Therapie. Nur das Auftreten von Bradykardien nach β -Rezeptorenblockern war mit 22,7 % gegenüber 14,7 % in Gruppe I/1

deutlich vermehrt. Dies läßt sich durch den Wirkungsmechanismus der β -Rezeptorenblocker erklären. Zum Auftreten von Sinustachykardien, die in anderen Untersuchungen durch β -Rezeptorenblocker gebessert wurden, kam es in zwei Fällen. Beide Patienten verstarben. Es müßte hier eventuell eine verminderte Resorption nach oraler Gabe erwogen werden.

Schlußfolgerung:

Die Komplexität der Problematik läßt sich zwar anhand der vorliegenden Daten belegen, nicht dagegen endgültig erhellen. Hierzu bedarf es größerer Patientenzahlen. Zudem handelt es sich bei der vorliegenden Untersuchung um keine prospektive Studie.

Auffallend ist die insgesamt niedrige Mortalität.

Die Therapie wird im allgemeinen gut vertragen. In nur 4 Fällen mußten die β -Rezeptorenblocker wegen allzu ausgeprägter Bradykardie abgesetzt werden.

Trotz der zum Teil möglichen positiven Auslese des Patientengutes für die Kombinationstherapie, β -Rezeptorenblocker - Nitrate, darf doch gefolgert werden:

Vasodilatation und vorsichtige Sympathikusblockierung unter Vermeidung positiv inotroper Stimuli kann heute als Therapie der Wahl betrachtet werden. Dies gilt vor allem bei jüngeren Patienten und Erstinfarkten. Bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, ist bei Behandlung mit β -Rezeptorenblockern zumindest Vorsicht geboten.

5. Zusammenfassung

Die Therapie des akuten Myokardinfarktes (AMI) zielt heute darauf, die Nekrose zu begrenzen und dadurch die Prognose zu verbessern. Dazu wurden Medikamente mit unterschiedlichen - zum Teil konträren Wirkungsmechanismen neben der intraaortalen Gegenpulsation und der chirurgischen Revaskularisation (und Katheterdilatation) eingesetzt. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Wirkung einer Kombination von β -Rezeptorenblockern und Nitroglycerin mit der bis vor wenigen Jahren überwiegen- den Behandlung mit Herzglykosiden in einer retrospektiven Analyse zu vergleichen.

Die Patienten wurden gemäß dem Jahr der Klinikeinweisung in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe I umfaßte 38 Patienten, von denen 34 digitalisiert wurden (Gruppe I/1), 12 in Kombination mit Nitraten. Gruppe II umfaßte 56 Patienten, von denen 7 mit Nitroglycerin allein, 3 mit einer Kombination von Nitroglycerin und Digitalis, 1 nur mit Digitalis, 1 nur mit einem Diuretikum und 44 (Gruppe II/1) mit einer Kombination von β -Rezeptorenblockern und Nitraten, davon 7 zusätzlich kurzzeitig mit Digitalis, behandelt wurden.

Ein grober Vergleich zwischen Gruppe I und II ergab keine unterschiedlichen Mortalitätsraten bei den beiden Kollektiven. Die Auswertung der Untergruppen zeigte allerdings ein deutlich besseres Abschneiden der Gruppe II/1. Hier lag die Mortalitätsrate bei 9,1 % im Gegensatz dazu

die der Gruppe I/1 bei 23,5 %. Dieses positive Ergebnis ließ sich sowohl bei Patienten mit Vorderwandinfarkt als auch mit Hinterwandinfarkt nachweisen (VWI: I/1: 27,3 %, II/1: 17,6 % ; HWI: I/1: 9,1 %, II/1: 4,1 %). Zudem kam es unter Kombinationstherapie seltener zum Auftreten einer Lungenstauung (31,8 %, verglichen mit 44,1 % nach Digitalis) und von Herzrhythmusstörungen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die verhältnismäßig kleine Fallzahl und das Fehlen einer prospektiven Randomisierung beschränkt. Bei vorsichtiger Interpretation unterstützen sie den Einsatz von β -Rezeptorenblockern und Vasodilatoren in der Frühtherapie des Herzinfarktes, wenn die klinischen Kontraindikationen (Asthma bronchiale, schwere Linksherzinsuffizienz, Blutdruck unter 90 mmHg systolisch) beachtet werden.

Gruppe:	I	I/1	II	II/1
Anzahl der Patienten:	38	34	56	44
Nitrate:	15 =39,4%	12 =35,2%	54 =96,4%	44 =100%
Diuretika:	23 =60,5%	21 =61,7%	27 =48,2%	20 =45,4%
1. während der gesamten Zeit:	4 =10,5%	4 =11,7%	4 =7,1%	3 =6,8%
2. nur bei Aufnahme:	5 =13,1%	5 =14,7%	8 =14,2%	5 =11,3%
3. nach eingeleit. Therapie	17 =44,7%	15 =44,1%	18 =32,1%	14 =31,8%
Herzinsuffizienz	22 =57,9%	22 =64,7%	30 =53,5%	14 =31,8%
systolischer RR $\leq$ 100mmHg	4 =10,5%	4 =11,7%	3 =5,3%	2 =3,5%

Gruppe :	I	I/1	II	II/1
Mortalität und -srate	8 =21,0%	8 =23,5%	11 =19,6%	4 =9,1%
Männer:	4 =18,1%	4 =22,2%	10 =23,2%	4 =12,1%
Frauen:	4 =25,0%	4 =25,0%	1 =7,7%	0
VWI:	7 =27,3%	7 =27,3%	6 =28,5%	3 =17,6%
HWI:	1 =9,1%	1 =9,1%	5 =15,6%	1 =4,1%
RI:	0	0	0	0

6. Literaturangaben

1. Ahlmark, G., Sache, H.: Position of myocardial infarction and result of alprenolol treatment. Brit. med. J. 1, 837 (1976)
2. Bachour, G., Bender, F., Hochrein, H.: Hämodynamische Reaktionen nach Pindolol und Digitalis bei akutem Herzinfarkt. Med. Klin. 71, 414-419 (1976)
3. Bachour, G., Bender, F., Wessels, F., Losse, H.: Blutdrucktelemetrie bei Gesunden und Patienten mit Tachykardie sowie Hypertonie unter Pindolol. Med. Klin. 71, 580-585 (1976)
4. Bachour, G., Hochrein, H.: Digitalis bei akutem Herzinfarkt. Dtsch. med. Wschr. 100, 2417-2422 (1975)
5. Balcon, R., Jewitt, D. E., Davies, J.P.H., Oram, S.: A controlled trial of propranolol in acute myocardial infarction. Lancet 2, 917-920 (1966)
6. Barbour, J.M., Boyle, D.C., Chaturved, N.C., Singh, N., Walsh, M.J.: Practolol in acute myocardial infarction. Acta med. scand. Suppl. 587, 213-216 (1976)
7. Battock, D.J., Alvarez, H., Chidsey, Ch. A.: Effects of propranolol and isosorbide dinitrate on exercise performance with angina pectoris. Circulation 39, 157-169 (1969)
8. Baxter, R.H., Tait, C.M., McGuinness, J.B.: Vaso-dilator therapie in acute myocardial infarction.

- Brit. Heart J. 39, 1067-1070 (1977)
9. Bay, G., Lund-Larsen, P., Lorentsen, E., Si-
vertssen, E.: Haemodynamic effects of propranolol
(Inderal) in acute myocardial infarction. Brit.
med. J. 1, 141-143 (1967)
 10. Behrenbeck, D. W., Tauchert, M., Hölzel, J.,
Jansen, W., Niehus, B., Hilger, H. H.: Vasodila-
tation als therapeutisches Prinzip bei der Behand-
lung der Angina pectoris und des frischen Herzin-
farktes. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 83, 203-206
(1977)
 11. Bender, F.: Behandlungen von Herzrhythmusstörungen
mit β -Rezeptorenblockern. Wien. med. Wschr. 118,
820-821 (1968) a
 12. Bender, F., Dürholz, H.H., Gradaus, D., Schmidt, E.:
Verminderung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern
durch Viskén. Med. Welt 22 (N.F.), 340-341 (1971)
 13. Bloor, C. M., Ehsani, A., White, F. C., Sobel, B.
E.: Ventricular fibrillation threshold in acute
myocardial infarction and its relation to myo-
cardial infarct size. Cardiovasc. Res. 9, 468-
472 (1975)
 14. Braunwald, E., Maroko, P. R.: Intra-aortic balloon
counterpulsation. An assessment. Ann. Intern. Med.
76, 659-661 (1972)
 15. Braunwald, E., Maroko, P.R.: The reduction of infarct
size: an idea whose time (for testing) has come.
Circulation 50, 206-209 (1974)

16. Bresnahan, G. F., Roberts, R., Shell, W. E., Ross, J., Sobel, B. E.: Deleterious effects due to hemorrhage after myocardial reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 33, 82-86 (1974)
17. Caulfield, J. B., Leinbach, R., Gold, H.: The relationship of myocardial infarct size and prognosis. *Circulation* 53,3, Suppl 1, 141-144 (1976)
18. Ceremuzynski, L., Stasvnska, L., Barazak, J., Herbaczynska-Cedrs, K.: Cardiac rhythm disturbances and the release of catecholamines after acute coronary occlusion in dogs. *Cardiovasc. Res.* 3, 190-197 (1969)
19. Chatterjee, K., Parmley, W. W., Ganz, W., Forrester, J., Walinsky, P., Crexells, C., Swan, H. J. C.: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 48, 1183-1193 (1973)
20. Clausen, J., Felby, M., Schönau, F., Nielson, B. L., Roin, J., Strange, B.: Absence of prophylactic effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 2, 920-924 (1966)
21. Cohn, L. H., Gorlin, R., Herman, M. V., Collins, J. J.: Aorto-coronary-bypass for acute coronary occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64, 503-513 (1972)
22. Cox, J. L., McLanghlin, V. W., Flowers, N. C., Horan, L. G.: The ischemic zone surrounding acute myocardial infarction: its morphology as detected

- by dehydrogenase staining. *Am. Heart J.* 76, 650-659 (1968)
23. Cox, J. R., Roberts, R., Ambos, H. D., Oliver, G. C., Sobel, B.: Relations between enzymatically estimated myocardial infarct size and early ventricular dysrhythmia. *Circulation* 53,3, Suppl 1, 150-155 (1976)
24. Dawson, J. T., Hall, R. J., Hallman, G. L., Cooley, D. A.: Mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 33, 483-486 (1974)
25. Diaz, P. E., Maroko, P. R.: The effects of aprotinin on myocardial ischemic injury following experimental coronary artery occlusion (abstr.). *Clin. Res.* 23, 108 A (1975)
26. Dienstl, F.: Medikamentöse Blockade adrenerger β -Rezeptoren bei Rhythmusstörungen. *Wien. klin. Wschr.* 79, 323-332 (1967)
27. Duckert, F.: Thrombolytic therapie in myocardial infarction. *Prog. Cardiovasc. Disease* 21, 342-350 (1979)
28. Editor: β -Blockade and size of acute myocardial infarct. *Lancet* 2, 813-814 (1974)
29. Epois, A., Rocha, D., Rondy, G., Bardet, J., Bourdarias, J. JP., Mathivat, A.: Hemodynamic effects of selective beta-adrenergic blockade during acute stage of myocardial infarction. *Brit. Heart J.* 34, 1295-1301 (1972)

30. Epstein, S.E., Borerer, J. S., Kent, K. M., Redwood, D. R., Goldstein, R. E., Levitt, B.: Protection of ischemic myocardium by nitroglycerin: experimental and clinical results. *Circulation* 53,3, Suppl 1, 191-197 (1976)
31. Fearon, R. E.: Propranolol in the prevention of ventricular fibrillation due to experimental coronary artery occlusion. Observation on its mode of action. *Amer. J. Cardiol.* 20, 222-228 (1967)
32. Franciosa, J. A., Guiha, M. H., Limas, C. J., Rodriguez, E., Cohn, J. N.: Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1, 650-654 (1972)
33. Friedemann, M.: Treatment of arrhythmias following acute myocardial infarction with beta-blocking agent (Visken). *Schweiz. med. Wschr.* 105, 957-961 (1975)
34. Frieden, J.: Propranolol as an antiarrhythmic agent. *Amer. Heart J.* 74, 283-285 (1967 a)
35. Froer, K. L.: Therapie des akuten Herzinfarktes und seiner Komplikationen. *Wien. med. Wschr.* 13, 197-201 (1975)
36. Godman, H. J., Alper, B., Julien, D. G.: Bilateral bundle-branch block complicating acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 345-347 (1971)
37. Gold, H., Leinbach, R. C., Maroko, P. R.: Reduction of myocardial injury in patients with acute myocardial infarction by propranolol. *Circulation* 50, Suppl. 3, 33 (1974)

38. Green, K. G.: Improvement in prognosis of myocardial infarction by longterm beta-receptor blockade using practolol. Brit. med. J. 3, 735-740 (1975)
39. Habermann, E., Löffler, H.: Spezielle Pharmakologie und Arzneitherapie. Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York, 2. Aufl., 187 (1977)
40. Hamer, J., Sowton, E.: Cardiac output after β -adrenergic-blockade in ischemic heart disease. Brit. Heart J. 27, 892-895 (1965)
41. Heidrich-Meisner, G., Harmjanz, D.: Reduktion der myokardialen Ischämie beim akuten Infarkt durch Betablocker (Pindolol). Z. Kardiol. 66, 211-215 (1977)
42. Heller, A., Grosser, K. D.: Häodynamische Untersuchungen bei Kranken mit akutem Herzinfarkt nach Applikation von Practolol. Med. Welt 24, 1006-1008 (1973)
43. Hirshfeld, J. W., Borer, J. S., Goldstein, R. E., Barret, M. J., Epstein, S. E.: Reduction in severity and extent of myocardial infarct when nitroglycerin and methoxamin are administered during coronary occlusion. Circulation 49, 291-297 (1974)
44. Hjalmarson, A., Waagstein, F., Waldenstroem, A.: Effects of cardio-selective beta-blockers on chest pain ECG and heart function in acute myocardial infarction. Brit. Heart J. 38, 530 (1976)
45. Holman, B. L.: Radionuclide methods in the evaluation of myocardial ischemia and infarction. Circu-

- lation 53,3 Suppl 1, 112-119 (1976)
46. Janussewicz, W. M., Szncyderman, E., Woiciak, B., Prubise, J.: Urinary excretion of free norepinephrine and free epinephrine in patients with acute myocardial infarction in relation to its clinical course. *Am. Heart J.* 76, 345-352 (1968)
 47. Jewitt, D. E., Mercer, C. J., Reid, D., Valori, C., Thomas, M., Shillingford, J. P.: Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1, 635-641 (1969 a)
 48. Jewitt, D. E., Balcon, R., Roftery, E. B., Oram, S.: Incidence and management of supraventricular arrhythmias after acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 734-738 (1967)
 49. Jewitt, D. E., Singh, B. N.: The role of beta-adrenergic blockade in myocardial infarction. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 16, 421-436 (1974)
 50. Jones, C. E., Devous, M. D., Thomas, J. X., DuPont, E.: The effect of chronic cardiac denervation on infarct size following acute coronary occlusion. *Am. Heart J.* 85 (6), 738-746 (1978)
 51. Killip, T.: Arrhythmia, sudden death and coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 28, 614-616 (1971)
 52. Kligfield, P., Horner, H., Smithen, C., Brachfeld, N.: Metabolic effect of propranolol on ischemic myocardium. *Circulation* 52, Suppl. 2, 26 (1975)

53. Kupersmith, J., Shiang, H., Litwak, R. S., Herman, M. V.: Electrophysiological and arrhythmic effects of propranolol in canine acute myocardial ischemia. *Circulat. Res.* 38, 302-307 (1976)
54. Kurien, V. A., Oliver, F. M.: A metabolic cause of arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* 1, 813-815 (1970)
55. Lang, E., Haas, W., Heck, J.: Zur klinischen Pharmakologie der Sympathikolyse. *Med. Klinik* 65 (50), 2206-2211 (1970)
56. Leaf, A.: Cell swelling, a factor in ischemic tissue injury. *Circulation* 48, 455-458 (1973)
57. Leinbach, R. C., Gold, H. K., Buckley, M. J., Austen, W. G., Sanders, C. A.: Reduction of myocardial injury during acute infarction by early application of intraaortic balloon pumping and propranolol (abstr.) *Circulation* 48, Suppl. IV: IV-100 (1973)
58. Libby, P., Maroko, P. R., Bloor, C. M., Sobel, B. E., Braunwald, E.: Reduction of experimental myocardium infarct size by corticosteroid administration. *J. Clin. Invest.* 52, 599-607 (1973)
59. Libby, P., Maroko, P. R., Braunwald, E.: The effect of hypoglycemia on myocardial ischemic injury during acute experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 51, 621-626 (1975)
60. Libby, P., Maroko, P. R., Covell, J. W., Malloch, C. J., Ross, J., Braunwald, E.: Effect of propra-

- nolol on the extent of myocardial ischemic injury after experimental coronary occlusion and its effects on ventricular function in normal and ischemic heart. *Cardiovasc. Res.* 7, 167-173 (1973)
61. Limbourg, P., Just, H.: Kontraktions- und Förderleistung des coronarkranken Herzens unter β -Adrenolyse durch LB 46 (Visken) *Z. Kardiolog.*
62. Madias, J. E., Madias, M. E., Hood, W. B.: Precordial ST-segment-mapping. 2. Effect of oxygen inhalation on ischemic injury in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 53, 411-417 (1976)
63. Maroko, P. R.: Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation* 52, 360-368 (1975)
64. Maroko, P. R., Kjekshus, J. K., Sobel, B. E., Watanabel, T., Covell, J. W., Ross, J., Braunwald, E.: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 43, 67-82 (1971)
65. Maroko, P. R., Braunwald, E., Covell, J. W., Ross, J.: Factors influencing the severity of myocardial ischemia following experimental coronary occlusion. *Circulation* 40 Suppl. III, III-140 (1969)
66. Maroko, P. R., Bernstein, E. F., Libby, P., DeLaria, G. A., Covell, J. W., Ross, J., Braunwald, E.: The effects of intraaortic balloon counterpulsati-

on on the severity of myocardial ischemic injury following acute myocardial occlusion. Counterpulsation and myocardial injury. *Circulation* 45, 1150-1159 (1972)

67. Maroko, P. R., Libby, P., Ginks, W. R., Bloor, C. M., Shell, W. E., Sobel, B. E., Ross, J.: Coronary artery reperfusion I: Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J. Clin. Invest.* 51, 2710-2716 (1972)
68. Maroko, P. R., Braunwald, E.: Effects of metabolic and pharmacologic interventions on myocardial infarct size following coronary occlusion. *Circulation* 53,3, Suppl. 1, 163-168(1976)
69. Maroko, P. R.: Reduction in infarct size following acute coronary occlusion by the administration of cobra venom factor. *Clin. Res.* 21, 950 (1973)
70. Maroko, P. R., Libby, P., Bloor, C. M., Sobel, B. E., Braunwald, E.: Reduction by hyaluronidase of myocardial necrosis following coronary artery occlusion. *Circulation* 46, 430-437 (1972)
71. Maroko, P. R., Libby, P., Sobel, B. E., Bloor, C. M., Sybers, H. D., Shell, W. E., Covell, J. W., Braunwald, E.: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 45, 1160-1175 (1972)
72. McDonald, L., Barker, C., Bray, C., McDonald, A., Restieaux, N.: Plasma catecholamines after cardi-

- ac infarction. *Lancet* 2, 1021-1023 (1969)
73. Morrison, J., Redto, L., Pizarello, R., Geller, K., Maley, T., Gulotta, S.: Modification of myocardial injury in man by corticosteroid administration. *Circulation* 53,3 Suppl. 1, 200-203 (1976)
74. Mueller, H., Ayres, S. M.: Systemic and cardiac energetics in acute myocardial infarction and in cardiogenic shock in man. Effects of therapeutic interventions. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 50, 341-365 (1974)
75. Mueller, H., Ayres, S. M., Conklin, E. F., Gianelli, S., Mazzara, J. T., Grace, W. T., Nealon, T. F.: The effects of intra-aortic counterpulsation on cardiac performance and metabolism in shock associated with acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 50, 1885-1900 (1971)
76. Mueller, H., Ayres, S. M., Religa, A., Evans, R. G.: Propranolol in the treatment of acute myocardial infarction. Effect on myocardial oxygenation and hemodynamics. *Circulation* 49, 1078-1087 (1974)
77. Mundth, E.: Mechanical and surgical interventions for the reduction of myocardial ischemia. *Circulation* 53,3 Suppl. 1, 176-183 (1976)
78. Norris, R. M., Croxson, M. S.: Bundle branch block in acute myocardial infarction. *Amer. Heart J.* 79, 728-733 (1970)
79. Norris, R. M., Caughey, D. E., Mercer, C. J., Scott,

- P. J.: Prognosis after myocardial infarction six-years follow up. *Brit. Heart J.* 36, 786-790 (1974)
80. Oliver, M.: The influence of myocardial metabolism on ischemic damage. *Circulation* 53,3 Suppl. 1, 168-170 (1976)
81. Oliver, M., Rowe, M. J., Luxton, M. R., Miller, N. E., Neilson, J. M.: Effects of reducing circulating free fatty acids on ventricular arrhythmias during myocardial infarction and on ST-segment depression during exercise-induced ischemia. *Circulation* 53,3 Suppl. 1, 210-212 (1976)
82. Parrat, J. R.: Myocardial vascular reactivity after β -blockade. *Brit. J. Pharmacol.* 24, 601 (1965)
83. Pelides, L. J., Reid, D. S., Thomas, M., Shillingford, J. P.: Inhibition by β -blockade of ST-segment elevation after acute myocardial infarction in man. *Cardiovasc. Res.* 6, 295-301 (1972)
84. Paliwoda, H.: The thrombolytic therapie of acute myocardial infarction. *Angiology* 17, 528-540 (1966)
85. Powell, W. J., Powers, E. R., Vlahakes, G. J.: Observations on myocardial oxygen consumption in the hypoxic and ischemic canine heart. *Circulation* 53,3 Suppl. 1, 173-175 (1976)
86. Powell, W. J., DiBona, D. R., Flores, J., Frega, N., Leaf, A.: Effects of hyperosmotic mannitol in reducing ischemic cell swelling and minimizing myocardial necrosis. *Circulation* 53,3 Suppl. 1,

45-49 (1976)

87. Radvany, P., Maroko, P. R., Hale, S. L., Braunwald, E.: Effects of variations in arterial pO_2 on the severity of myocardial injury following experimental coronary occlusion. Am. J. Cardiol. 33, 163 (1974)
88. Radvany, P., Maroko, P. R., Braunwald, E.: Effects of hypoxemia on the extent of myocardial necrosis after experimental coronary occlusion. Am. J. Cardiol. 35, 795-799 (1975)
89. Redwood, D. R.: Coronary artery occlusion in the conscious dog: effects of alteration in heart rate and arterial pressure on the degree of myocardial ischemia. Circulation 46, 323-332 (1972)
90. Rentrop, P., Blanke, H., Köstering, H., Karsch, K. R.: Intrakoronare Streptokinase-Applikation bei akutem Infarkt und instabiler Angina pectoris. Dtsch. med. Wschr. 105, 221-228 (1980)
91. Ribeiro, L. G. T., Louie, E., Davis, M. A., Maroko, P. R.: Augmentation of collateral blood flow to the ischemic myocardium by oxygen inhalation following experimental coronary artery occlusion. Cardiovasc. Res. 13, 160-166 (1979)
92. Roberts, R., Ahktar, H., Ambos, H. D., Oliver, G. Ch., Cox, J. R., Sobel, B. E.: The relation between infarct size and ventricular arrhythmia. Brit. Heart J. 37,2, 1169-1175 (1975)
93. Rosati, R.: Discussion. Circulation 53,3 Suppl. 1,

138-139 (1976)

94. Ruitshauser, W., Krayenbühl, H. P., Wirz, P.:
Herz, in Siegenthaler, Thieme Verl. Stuttgart, 3.
Auflg., 582-585 (1976)
95. Russek, H. J.: Propranolol and isosorbide dinitrate
synergism in angina pectoris. Amer. J. Cardiol. 21,
44-54 (1968)
96. Russell, R. O., Rogers, W. J., Mantle, J. A., Mc-
Daniel, H. G., Rackley, C. E.: Glucose-insulin-po-
tassium, free fatty acids and acute myocardial in-
farction in man. Circulation 53,3 Suppl. 1, 207-
209 (1976)
97. Schley, G., Meesmann, W., Wild, U.: Experimentelle
Untersuchungen zur Anwendung von β -Sympatholytika
beim Infarkt-bedingten Kammerflimmern. Med. Welt
26, 1313-1315 (1975)
98. Schüren, K. P., Ramdohr, B., Leitner, E., Dennert,
J., Schröder, R.: Untersuchungen über den Einfluß
von Digitalis auf die Hämodynamik des akuten Myo-
kardinfarktes. Klin. Wschr. 10, 580-590 (1970)
99. Schulze, R. A., Rouleau, J., Rigo, P., Bowers, S.,
Strauss, H. W., Pitt, B.: Left ventricular function
and ventricular arrhythmias in the late hospital
phase of acute myocardial infarction. Circulation
52, 1006-1011 (1975)
100. Smith, E. R., Rewood, D. R., McCarron, W. E., Ep-
stein, S. E.: Coronary occlusion in the conscious
dog: Effects of alteration in arterial pressures

produced by nitroglycerin, hemorrhage and adrenergic agonists on the degree of myocardial ischemia. *Circulation* 47, 51-57 (1973)

101. Smith, H. J., Singh, B. N., Mishet, H. D., Norris, R. M.: Effects of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 9, 569-578 (1975)
102. Smith, H. J., Goldstein, R. A., Griffith, J. M., Epstein, S. E.: Regional contractility. Selective depression of ischemic myocardium by verapamil. *Circulation* 54, 629-635 (1976)
103. Snow, P. J.: Effects of propranolol in myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 18, 458-462 (1966)
104. Spath, J. A., Lane, D. L., Lefer, A. M.: Protective action of methylprednisolone on the myocardium during experimental myocardium ischemia in cat. *Circ. Res.* 35, 44-51 (1974)
105. Stephan, K., Meesmann, W.: Beeinflussung der frühen Arrhythmien nach akutem Koronarverschluss durch β -Blockade mit Practolol. *Z. Kardiol.* 63, 603-611 (1974)
106. Stephen, S. A.: Propranolol in acute myocardial infarction. A multicentre trial. *Lancet* 2, 1435-1437 (1966)
107. Stock, J. P.: β -adrenergic blocking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias. *Amer. J. Cardiol.* 18, 444-449 (1966)
108. Strauer, B. E.: organische Nitrate und Vasodilatator-

- therapie der Herzinsuffizienz. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 83, 154-170 (1977)
109. Strauer, B. E., Höfling, B., Scherpe, A.: Die Wirkung des Nitroglycerins auf die Ventrikelfunktion, Koronardurchblutung und den O₂-Verbrauch des linken Ventrikels unter Konstanz von arteriellem Druck und Herzfrequenz. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 82, 1126-1128 (1976)
110. Strauer, B. E.: Digitalis bei Myokardinfarkt. Med. Klinik 70, 1937-1946 (1975)
111. Strauer, B.: Der Mechanismus der Nitroglycerinwirkung vom Aspekt der Myokardkontraktilität. Z. Kardiologie. 62, 97-113 (1973)
112. Sybers, H. D., Maroko, P. R., Astraf, W., Libby, P., Braunwald, E.: The effect of GIK on cardiac ultrastructure following acute experimental coronary occlusion. Am. J. Path. 70, 401-411 (1973)
113. Thomas, P. T., Norris, R. M., Clarke, E. D., Heng, M. K., Singh, B. N., Williams, B., Howell, D. R., Ambler, P. K.: Reduction of enzym levels by propranolol after acute myocardial infarction. Circulation 57 (6), 1091-1095 (1978)
114. Valori, C., Thomas, M., Shillingford, J.: Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 20, 605-617 (1967)
115. Varankov, Y., Shell, W., Smirnov, V., Chazov, E.: Augmentation of CPK-infarct size by digitalis.

Circulation 52 Suppl. 2, 107 (1975)

116. Vetter, N., Strange, R. C., Adams, W., Oliver, M. F.: Initial metabolic and hormonal response to acute myocardial infarction. *Lancet* 1, 284-288 (1974)
117. Vismara, L. A., Amsterdam, E. A., Mason, D. T.: Relation of ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction to sudden death after cardiac discharge. *Amer. J. Med.* 59, 6-12 (1975)
118. Waagstein, F., Hjalmarson, A. C.: Double-blind study of the effect of cardioselective beta-blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta med. scand.* 199 Suppl 587, 201 (1976)
119. Watanabe, T., Covell, J. W., Maroko, P. R., Braunwald, E., Ross, J.: The effects of increased arterial pressure and digitalis on the severity of myocardial ischemia in the pharmacologically depressed heart. *Ischemia and cardiac depression. Amer. J. Cardiol.* 30, 371-377 (1972)
120. Waugh, R. A., Wagner, G. S., Haney, T. L., Rosati, R., Morris, J. J.: Immediate and remote prognostic significance of fascicular block during acute myocardial infarction. *Circulation* 47, 765-775 (1973)
121. Wellhöner, H.: *Pharmakologie und Toxikologie.* Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflg., 246 (1976)
122. Willerson, J. T., Powell, W. J., Guiney, T. E.,

Stark, J. J., Sanders, C. A., Leaf, A.: Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after mannitol. J. Clin. Invest. 51, 2989-2998 (1972)

L E B E N S L A U F

Geburtsdatum: 23.9.1953
Geburtsort: Dresden
Eltern: Dr. med Helmut Richter
Dr. med Marianne Richter
1960: Eintritt in die Volksschule
1964-1973: Besuch der Gymnasien: Arme Schul-
schwestern, Gräfelting, Nymphenburg
1973: Abitur
WS 1973/74- Studium an der Pädagogischen Hoch-
SS 1975: schule und der Physik an der LM-
Universität in München
WS 1975/76- Studium der Humanmedizin an den
WS 1980/81 Hochschulen: München, Hamburg, TU
München
15.April 1981: Staatsexamen
20.Mai 1981: Approbation
25.Juni 1981: Promotionsprüfung

